

HAPPY HYPOXEMIA PADA COVID-19

Hendra

Dokter Umum Puskesmas Dedai, Sintang, Kalimantan Barat

Email: HendraJohn92@gmail.com

Abstrak

*World Health Organization (WHO) telah menyatakan bahwa COVID-19 sebagai masalah kesehatan dunia. Pada Februari 2020, sebanyak total 81.109 kasus terkonfirmasi. SARS-CoV-2 semakin menjadi tantangan bagi tenaga medis dikarenakan oleh presentasi klinis yang bervariasi, salah satunya adalah *silent* atau *happy hypoxemia*. Pasien mengalami hipoksemia berat tanpa *dyspnea*. Dewasa ini, *happy hypoxemia* merupakan salah satu gejala COVID-19 yang baru-baru ini diketahui. Studi literatur ini bertujuan untuk mempelajari kepentingan “*happy hypoxemia*” pada COVID-19. COVID-19 dapat menyebabkan hipoksemia disebut sebagai “*silent*” atau “*happy hypoxemia*”, yang merupakan gejala yang tidak khas. Pasien yang mengalami *happy hypoxemia* dapat jatuh ke dalam hipoksemia berat tanpa disertai *dyspnea* dan dengan *compliance* paru yang mendekati normal, serta tidak ada tatalaksana khusus. Beberapa hipotesis terjadinya *happy hypoxemia*; *barrier* alur oksigen alveoli, *microthrombi intravascular*, rute neural ataupun gangguan dari mekanisme *hypoxic pulmonary vasoconstriction*. Hal ini dapat menyebabkan gangguan perfusi organ, karena tanpa adanya gejala *dyspnea* dapat mengakibatkan kondisi iskemik terus berlanjut menjadi kritis tanpa disertai suatu peringatan awal. Sehingga sangat penting monitoring rutin dari saturasi oksigen dan suplementasi oksigen sesuai indikasi pada pasien COVID-19.*

Kata kunci: happy hypoxemia, COVID-19

Abstract

HAPPY HYPOXEMIA IN COVID-19. *World Health Organization (WHO) has been declared COVID-19 as public health problems. As of February 2020, there are 81,109 confirmed cases of COVID-19 globally. SARS-CoV-2 keep challenging for medical with its varied clinical manifestations, one of them is silent or happy hypoxemia. Patient had severe hypoxemia without dyspnea. Nowadays, happy hypoxemia is one of manifestation from COVID-19 that recently discovered. Aim of this study is to learn about happy hypoxemia in COVID-19. Happy hypoxemia in COVID-19 was atypical symptom. Patient with happy hypoxemia can get severe hypoxemia without dyspnea and have near-normal lung compliance, also there are no specific treatment for this condition. Several hypotheses in happy hypoxemia; barrier in alveoli, intravascular microthrombi, neural route or disruption in hypoxic pulmonary vasoconstriction. Patient that had severe hypoxemia without dyspnea may fall into perfusion disturbance. Patient may not have some early signs before ischemia that end up with critical condition. So, its very important to have oxygen saturation routine monitoring and oxygen supplementation in patient COVID-19.*

Keywords: happy hypoxemia, COVID-19

Pendahuluan

World Health Organization (WHO) telah menyatakan bahwa COVID-19 sebagai masalah kesehatan dunia. Pada Februari 2020, sebanyak total 81.109 kasus terkonfirmasi (Guan, 2020). SARS-CoV-2 semakin menjadi tantangan bagi tenaga medis dikarenakan oleh presentasi klinis yang bervariasi, salah satunya adalah *happy hypoxemia*. Pasien mengalami hipoksemia berat tanpa dyspnea (Anoop, 2020).

Metode

Tulisan ini merupakan kajian literatur yang mengambil dari beberapa sumber artikel yang terpercaya mengenai *happy hypoxemia* pada COVID-19. Sumber untuk melakukan tinjauan literatur ini meliputi studi pencarian sistematis *database* terkomputerisasi (*PubMed, BMC, Frontier, Cochrain review, Google Scholar*) dalam berbentuk jurnal penelitian dan artikel *review* tahun 2020-2021. Penulis mengambil inti penting dari setiap artikel dan mengkombinasikan dengan artikel lainnya, sehingga penulis dapat memberikan gambaran mengenai *happy hypoxemia* pada COVID-19.

Hasil

Dyspnea didefinisikan sebagai suatu sensasi napas pendek atau “shortness of breath”. Berkurangnya sensasi dyspnea juga

merupakan gambaran relevan dari COVID-19. Pada studi kohort di Wuhan, sebanyak 62,4% kasus berat dan 46,3% pasien terintubasi, ventilasi ataupun meninggal, tidak menunjukkan gejala dyspnea (Recasens, 2020).

Pada studi metaanalisis sebanyak 1994 pasien COVID-19 di China, didapatkan gejala dyspnea sebesar 21,9% (Li et al, 2020). Sebanyak 64,7% dari 1712 pasien COVID-19 tidak mengalami dyspnea saat admisi rumah sakit. Sebanyak pasien tanpa dyspnea, 28,1% mengalami hipoksemia (*silent* atau *happy hypoxemia*), yang berasosiasi kuat dengan prognosis yang buruk (OR 95% CI: 4,37; 2,12-9,03) ($p < 0,00001$) (Broqui et al, 2020).

Diskusi

a. Definisi

Pasien yang terinfeksi virus SARS-CoV-2 memiliki manifestasi gejala yang luas, termasuk asimtomatis. Pasien dapat memiliki gejala minimal, namun mengalami penurunan saturasi oksigen yang bermakna (Wilkerson, 2020). Saturasi normal oksigen dalam darah minimal 95% (Frankel, 2020). Hipoksemia adalah suatu kondisi yang muncul ketika sel tidak memiliki akses oksigen yang cukup. Kadar oksigen arterial sekitar 75 hingga 100 mmHg, dan ketika turun mencapai 90%, pasien akan mengalami hipoksemia (Haryalchi, 2021). Pasien COVID-19 dapat

mengalami penurunan saturasi oksigen secara signifikan tanpa disertai adanya *distress* pernapasan yang disebut sebagai *happy hypoxemia* (Chandra dan Anoop, 2020). *Happy hypoxemia* dapat menyebabkan gangguan perfusi organ, karena tanpa adanya dyspnea dapat mengakibatkan kondisi iskemik terus berlanjut menjadi kritis tanpa disertai suatu peringatan awal (Fuglebjerg, 2020).

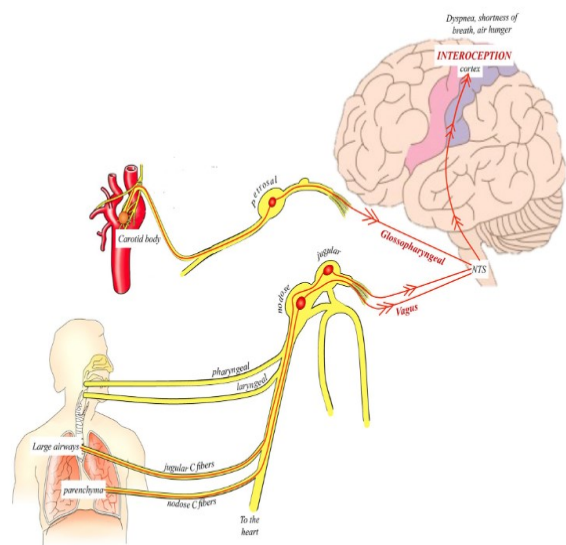
b. Epidemiologi

Sejak Desember 2019, sebuah *strain* baru muncul di Wuhan, China dan menyebar secara cepat(Chandra, 2020). Agen penyebab dari outbreak tersebut diidentifikasi sebagai *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2), yang menyebabkan penyakit yang disebut sebagai *coronavirus disease-19* (COVID-19) (Sun dan Li, 2020). Virus telah menyebar ke 200 negara, dan sebanyak 1,700,000 kasus terkonfirmasi dan kematian sebanyak 116,000 (Helmy, 2020).

Hipoksemia merupakan salah satu komplikasi COVID-19, dalam laporan Guan, dyspnea terjadi pada 18,7% dari 1.099 pasien COVID-19. *Happy* atau *silent hypoxemia* tidak hanya terjadi pada COVID-19, namun juga pada pasien dengan *atelectasis*, *shunt intrapulmonary* atau *intracardiac shunt* (Guan dan Dhont, 2020)

c. Mekanisme

Mekanisme neurofisiologi dari dyspnea dimulai dari aferen utama(sensorik) di pembuluh darah dan paru yang memberikan signal untuk menimbulkan sensasi dyspnea. Ketika distimulasi, signal kemoreseptor ditransmisikan dari batang otak melalui saraf glossopharyngeal dan vagus, yang bersatu di traktus solitarius (NTS). Proses dari signal yang ada akan memberikan sensasi dyspnea, *air hunger* atau *shortness of breath*. Proses-proses interseptif ini secara abnormal dapat dilumpuhkan pada COVID-19 (Duarte, 2020).



Gambar 1: Mekanisme dyspnea (Duarte,2020)

Pasien dengan COVID-19 dapat mengalami hipoksemia berat tanpa disertai gejala gangguan pernapasan yang proporsional yang disebut sebagai *silent* atau *happy hypoxemia*. Mekanisme pasti dari *happy hypoxemia* belum pasti diketahui dan masih memerlukan studi lebih lanjut (Chandra, 2020 dan Swenson, 2021). Terdapat tiga hipotesis yang diduga berperan dalam *happy hypoxemia* pada COVID-19.

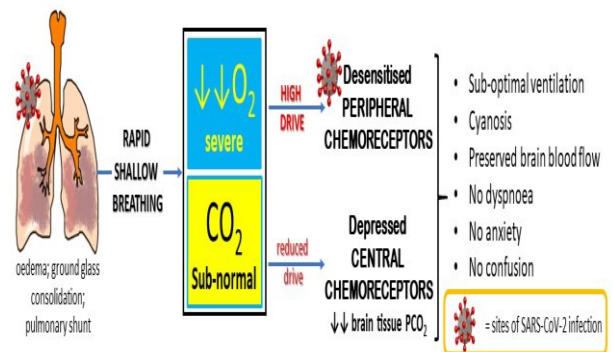
Pertama, SARS Cov-2 menginvasi reseptor protein pada sel ACE-2. Virus dapat menjadi penghalang dalam alur oksigen dari alveoli ke dalam darah. Virus akan menyebabkan inflamasi jaringan sekitar alveoli (Dhont, 2020).

Kedua; SARS CoV-2 berkaitan dengan “*mismatch*” antara oksigen dan aliran darah. Darah kaya akan oksigen dalam paru dapat berhenti akibat “*clot*” dalam pembuluh darah. Perlukaan pada endotel merupakan bagian dari pathogenesis COVID-19, efek “*cytopathic*” dari virus akan secara langsung menginfeksi sel endotel kapiler yang mengekspresikan ACE2. Adanya “*microthrombi intravascular*” ini dapat mengoklusi kapiler paru (Dhont, 2020).

Ketiga; SARS Cov-2 dapat mempengaruhi rute neural dan menyebabkan peradangan pada *nucleus salitarius* (Dhont, 2020 dan Haryalchi, 2021). Terdapat hipotesis

juga yang menyatakan adanya kemungkinan SARS-CoV-2 memediasi proses inflamasi pada *nucleus traktus solitarius* yang menjadi penyebab *happy hypoxemia* pada pasien COVID-19. Pada COVID-19, virus yang menyebabkan peradangan pada *nucleus traktus solitarius*, aferen stimulus dari hipoksia mengakibatkan gangguan dari respon respirasi. Sehingga pasien COVID-19 dapat datang ke rumah sakit dengan pernapasan yang normal namun mengalami hipoksemia yang berat (Anoop, 2020). COVID-19 memiliki pengaruh pada reseptor yang melibatkan kemosensitivitas terhadap oksigen (Tobin, 2020).

Putative Mechanisms Explaining “Happy Hypoxia” in COVID-19 Patients



Gambar: Mekanisme “Happy Hypoxia”(Paton,2020)

Ada juga hipotesis lainnya mengenai gangguan dari *hypoxic pulmonary vasoconstriction*. SARS-CoV-2 menyebabkan kerusakan pada mitokondria dalam sel otot polos arteri pulmonal sehingga mengganggu

mekanisme *hypoxic pulmonary vasoconstriction*. Ketika hal ini terjadi sensibilitas carotid body terhadap oksigen terganggu sehingga membatasi keinginan bernapas dan mengurangi *dyspnea* (Curbelo dan Dhont, 2020) (Swenson, 2021).

d. Tatalaksana

Sebaiknya pasien tanpa *dyspnea* namun mengalami *hypoxemia*, perlu mendapatkan pengukuran rutin saturasi oksigen dengan *pulse oximetry* untuk mendapatkan diagnosis awal pada kondisi hipoksia asimtomatis dan mengurangi *outcome* yang buruk (*Broqui P*) Pasien dapat mengalami kondisi kritis, ketika saturasi oksigen menurun di bawah 65%, sehingga klinisi perlu secara rutin memberikan suplementasi oksigen untuk menurunkan risiko hipoksemia. Langkah pertama menghadapi hipoksemia adalah meningkatkan FiO_2 dengan oksigenasi. Posisi "*prone*" dapat memfasilitasi ventilasi dan memperbaiki

mismatch dari ventilasi-perfusi. Selain suplementasi oksigenasi, dapat juga diberikan tatalaksana intubasi trakeal untuk ventilasi invasif sesuai indikasi pasien (Haryalchi, 2021).

Kesimpulan

Pasien COVID-19 dapat mengalami penurunan saturasi oksigen secara signifikan tanpa disertai adanya *distress* pernapasan yang disebut sebagai *happy hypoxemia*, yang penyebabnya belum jelas, namun ada beberapa hipotesa seperti, virus menjadi *barrier* alur oksigen alveoli, *microthrombi intravascular*, *rute* neural ataupun gangguan dari *hypoxic pulmonary vasoconstriction*. *Happy hypoxemia* dapat menyebabkan gangguan perfusi organ, akibat kondisi iskemik yang terus berlanjut menjadi kritis tanpa disertai "*warning sign*". Sehingga sangat penting monitoring rutin dari saturasi oksigen dan suplementasi oksigen sesuai indikasi.

Referensi

- Alhazzani, W., Møller, M. H., Arabi, Y. M., Loeb, M., Gong, M. N., & Fan, E. & Du, B.(2020). Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive care medicine*, 1-34.
- Brouqui, P., Amrane, S., Million, M., Cortaredona, S., Parola, P., Lagier, J. C., & Raoult, D. (2021). Asymptomatic hypoxia in COVID-19 is associated with poor outcome. *International Journal of Infectious Diseases*, 102, 233-238.
- Chandra, A., Chakraborty, U., Pal, J., & Karmakar, P. (2020). Silent hypoxia: a frequently overlooked clinical entity in patients with COVID-19. *BMJ Case Reports CP*, 13(9), e237207.
- Couzin-Frankel, J. (2020). The mystery of the pandemic's 'happy hypoxia'.
- Dhont, S., Derom, E., Van Braeckel, E., Depuydt, P., & Lambrecht, B. N. (2020). The pathophysiology of 'happy' hypoxemia in COVID-19. *Respiratory research*, 21(1), 1-9.
- Fuglebjerg, N. J. U., Jensen, T. O., Hoyer, N., Rysø, C. K., Madsen, B. L., & Harboe, Z. B. (2020). Silent hypoxia in patients with SARS CoV-2 infection before hospital discharge. *International Journal of Infectious Diseases*, 99, 100-101.
- González-Duarte, A., & Norcliffe-Kaufmann, L. (2020). Is 'happy hypoxia' in COVID-19 a disorder of autonomic interoception? A hypothesis. *Clinical Autonomic Research*, 30(4), 331-333.
- Haryalchi, K., Heidarzadeh, A., Abedinzade, M., Olangian-Tehrani, S., & Ghazanfar Tehran, S. (2021). The Importance of Happy Hypoxemia in COVID-19. *Anesthesiology and Pain Medicine*, 11(1).
- Helmy, Y. A., Fawzy, M., Elasad, A., Sobieh, A., Kenney, S. P., & Shehata, A. A. (2020). The COVID-19 pandemic: a comprehensive review of taxonomy, genetics, epidemiology, diagnosis, treatment, and control. *Journal of clinical medicine*, 9(4), 1225.
- Li, L. Q., Huang, T., Wang, Y. Q., Wang, Z. P., Liang, Y., Huang, T. B., ... & Wang, Y. (2020). COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *Journal of medical virology*, 92(6), 577-583.
- Li, Y. C., Bai, W. Z., & Hashikawa, T. (2020). The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of medical virology*, 92(6), 552-555.
- Machado-Curbelo, C. (2021). Silent or 'happy' hypoxemia: an urgent dilemma for COVID-19 patient care. *MEDICC review*, 22, 85-86.
- Paton J.F.R., Felipe I. Paterson D.J. (2020) Donnelly J. Lessons from integrated systems physiology. The Physiological Society.
- Ora, J., Rogliani, P., Dauri, M., & O'Donnell, D. (2021). Happy hypoxemia, or blunted ventilation? *Respiratory Research*, 22(1), 1-3.
- Sun, P., Lu, X., Xu, C., Sun, W., & Pan, B. (2020). Understanding of COVID-19 based on current evidence. *Journal of medical virology*, 92(6), 548-551.
- Swenson, K. E., Ruoss, S. J., & Swenson, E. R. (2021). The pathophysiology and dangers of silent hypoxemia in COVID-19 lung injury. *Annals of the American Thoracic Society*, (ja).
- Tobin, M. J., Laghi, F., & Jubran, A. (2020). Why COVID-19 silent hypoxemia is baffling to physicians. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 202(3), 356-360.
- UR, A., & Verma, K. (2020). Happy Hypoxemia in COVID-19—A Neural Hypothesis. *ACS chemical neuroscience*, 11(13), 1865-1867.
- Wilkerson, R. G., Adler, J. D., Shah, N. G., & Brown, R. (2020). Silent hypoxia: a harbinger of clinical deterioration in

patients with COVID-19. *The American journal of emergency medicine*, 38(10), 2243-e5.